FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1.960 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Walter SIMMENAUER

né le 24 Octobre 1.927

à HAMBOURG (Allemagne)

Présentée et soutenue publiquement le 24 mai 1.960

EXPERIENCES AVEC UN NOUVEL INHIBITEUR DE LA MONOAMINE OXYDASE DANS LE TRAITEMENT DE L' ANGINE DE POITRINE ET DE L'HYPERTENSION PERMANENTE

Président : Monsieur Marcel MOUQUIN, Professeur de Clinique Cardiologique

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1.960 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

W a l t e r S I M M E N A U E R

né le 24 Octobre 1.927

à H A M B O U R G . (Allemagne)

Présentée et soutenue publiquement le 24 mai 1.960

EXPERIENCES AVEC UN NOUVEL INHIBITEUR DE LA MONOAMINE OXYDASE DANS LE TRAITEMENT DE L' ANGINE DE POITRINE ET DE L'HYPERTENSION PERMANENTE

Président : Monsieur Marcel MOUQUIN, Professeur de Clinique Cardiologique

R. Univ. Bibliotheek Leiden

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN A. ; BENARD H. ; BROCQ P. ; BULLIARD H. ; CADENAT F. ; CHABROL E. ; CHAMPY C. ; CHEVALLIER P. ; DEBRE R. ; DONZELOT E. ; GASTINEL P. ; GUILLAIN G. ; HALPHEN E. ; HARVIER P. ; HAZARD R. ; HEUYER G. ; LANTUEJOUL P. ; LAROCHE G. ; LAUBRY C. ; LEVY-SOLAL E. ; LHERMITTE J. ; LIAN C. ; LOEPER M. ; MARION G. ; MATHIEU P. ; MOCQUOT P. ; MONDOR H. ; MONOD R. ; MOREAU R. ; MULON P. ; OLIVIER E. ; RICHET C. ; STROHL A. ; TANON L. ; VELTER E.

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

Anatomie ..... CORDIER G.

Anatomie (Chaire à titre personnel) .. DELMAS A.

Anatomie pathologique ..... DELARUE J.

Anesthésiologie ..... BAUMANN J.

Bactériologie ..... FASQUELLE R.

Biochimie médicale ..... JAYLE M.F.

Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports ..... CHAILLEY-BERT P.

Biologie médicale ..... FAUVERT R.

... / ...

Cancérologie médicale et sociale ..... BERNARD J.

Clinique carcinologique (Institut Gustave ROUSSY) ..... REDON H.

Clinique cardiologique (Broussais) ... MOUQUIN M.

Cliniques chirurgicales (Beaujon .... SICARD A.
(Cochin ..... QUENU J.
) Hôtel-Dieu . MENEGAUX G.
(St-Antoine . GOSSET J.
(Salpétrière. MOULONGUET P.

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE M.

Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) ..... MERLE-D'AUBIGNE R.

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... GAUDART-D'ALLAINES F. (de

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..... MATHEY J.

Clinique endocrinologique ..... DECOURT J.

Clinique génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY M.

Clinique gynécologique (Broca) ..... FUNCK-BRENTANO P.

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS R.

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... CATHALA J.

Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET P.

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY J.

... / ...

Clinique des maladies métaboliques (Necker)..... HAMBURGER (J.)

Clinique des maladies du sang (Broussais)..... MARCHAL (G.)

Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).. ALAJOUANINE (T.)

Cliniques médicales
(Broussais..... GENNES (L. de)
(Cochin.....JUSTIN-NESANCON(L.)
(Hôtel-Dieu..... BARIETY (M.)
(Lariboisière..... SOULIE (P.)
(Pitié..... DREYFUS (G.)
(St Antoine..... KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)..... DEBRAY (C.)

Clinique médicale propédeutique..... PASTEUR VALLERY-RADOT(L.

Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)..... DEROT (M.)

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)..... PETIT-DUTAILLIS (D.

Cliniques obstétricales
(Baudelocque..... LACOMME (M.)
(Port-Royal..... N...
(Tarnier..... VARANGOT (J.)

Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)..... RENARD (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)..... AUBRY (M.)

Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)..... MARIE (J.)

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)..... BERNARD (E.)

Clinique psychiatrique infantile (Salpétrière)..... MICHAUX (L.)

Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)..... LELONG (M.)

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)... COSTE (F.)

Clinique stomatologique (Pitié)..... DECHAUME (M.)

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)..... SENEQUE (J.)

Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)..... LEMAIRE (A.)

Clinique urologique (Cochin)..... FEY (B.)

Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel).. DJOURNO (A.)

... / ...

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549219_0037

Embryologie..... GIROUD (A.)

Histoire de la médecine et de la chirurgie..... N...

Histologie..... VERNE (J.)

Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)... DEPARIS (M.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau). TURPIN (R.)

Hygiène et médecine préventive..... JOANNON (P.)

Médecine du Travail..... DESOILLE (H.)

Médecine légale..... PIEDELIEVRE (R.)

Parasitologie..... GALLIARD (H.)

Pathologie chirurgicale..... COUVELAIRE (R.)

Pathologie exotique..... LAVIER (G.)

Pathologie expérimentale et comparée..... LENEGRE (J.)

Pathologie humorale et immunologie expérimentale
(chaire à titre personnel)..... MERKLEN (F.-P.)

Pathologie médicale..... N...

Pathologie et thérapeutique générales..... GARCIN (R.)

Pharmacologie et matière médicale..... CHEYMOL (J.)

Physiologie..... BINET (L.)

Physiologie (chaire à titre personnel)..... BARGETON (D.)

Physique médicale..... DOGNON (A.)

Radiologie médicale..... DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale..... PATEL (J.)

Thérapeutique..... BROUET (G.)

... / ...

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS (M^{elle}P.) (pr. s. ch. (BUSSER (F.) (GOUYGOU (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	(NEVOT (A.) pr. s. ch. (BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	(DESGREZ (P.) pr. s. ch. (POLONOSKI (J.) m. conf. (SCHAPIRA (G.) m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE(F.)m. conf.
Carcinologie	(DENOIX (P.) (MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.)
Histologie	(COUJARD (R.) pr. s. ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.) pr. s. ch. (CORRE-HURST (Mme L.)

... / ...

Maladies infectieuses.....	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
Médecine légale.....	(DEROBERT (L.) pr. s. ch. (HADENGUE (A.) (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.)
Médecine du travail.....	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie.....	DAVID (M.)
Neurologie.....	LHERMITTE (F.)
Obstétrique.....	(GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie.....	(BREGEAT (P.) (SARAUX (H.)
Orthopédie.....	(JUDET (R.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie.....	DEBAIN (J.)
Parasitologie.....	(BRUMPT (L.C.) pr. s. ch. (CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale.....	(BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GERMAIN (A.) (LAURENCE (G.) agr. per. (LORTAT-JACOB (J.-L.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique.....	SCHNEIDER (J.)

... / ...

Pathologie expérimentale.....	(CROSNIER (J.) (HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (PLAS (F.) (RICHET (G.)
Pathologie médicale.....	(AUSSANNAIRE (M.) (BOUR (H.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCARD (H.) (BUGE (A.) (CASTAIGNE (P.) m. conf. (CATINAT (J.) (CONTAMIN (F.) (COURY (C.) (FREZAL (J.) (HOUSSET (E.) (LAROCHE(Cl.) (LESOBRE (R.) (MACREZ (C.) (NICK (J.) (PEQUIGNOT (H.) m. conf. (ROYER (P.) (WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture.....	(JOSEPH (R.) (MANDE (R.) (MOZZICONACCI (P.) (POLONOVSKI (C.) (ROSSIER (A.)
Pharmacologie.....	(LEVY (M^elle J.) pr. s. ch. (BOISSIER (J.) (LECHAT (P.)
Physiologie.....	(FARROT (J.) pr. s. ch. (DEJOURS (P.)
Physique médicale.....	GOUGEROT (L.) m. conf.
Pneumo phtisiologie.....	KREIS (B.)
Psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.....	DUCHE (D.)

... / ...

Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)
Stomatologie.....	(CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. (GRELLET (M.)
Thérapeutique.....	(CHASSAGNE (P.) (LAMOTTE (M.)
Urologie.....	QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

Clinique chirurgicale.....	(ABOULKER (P.) (AMELINE (A.) (HUGUIER (J.) (LEGER (L.) (OLIVIER (C.) (PADOVANI (P.) (POILLEUX (F.) (ROUX (M.) (VERNE (J.M.)
Clinique médicale.....	(HAGUENEAU (J.) pr. s. ch. (BOUDIN (G.) (CONTE (M.) (DOMART (A.) (MILLIEZ (P.) (PERRAULT (M.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.) (TURIAF (J.)
Clinique neuro-rhumatologique.....	SEZE (S. de)
Clinique obstétricale.....	(GRASSET (J.) (LEPAGE (F.) (MAYER (M.) (MERGER (R.) (RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique.....	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.)

... / ...

Clinique oto-rhino-laryngologique..... MADURO (R.)

Clinique pédiatrique et puériculture.... LAPLANE (R.)

Clinique psychiatrique..... BARUK (H.)

Clinique urologique..... KUSS (R.)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie..... HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Biochimie médicale..... ETTORI (J.) Pr. à t. pers.

Pathologie chirurgicale..... RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté.. M. LENA (J.)

Secrétaires..... Mme BEURLAND (H.), Melle CHAINTREUIL (G.), Melle HURE (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs..... Melles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires..... (Mme CONTET (J.), Melles LAURENT (H.), (LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon maître de Thèse,

Monsieur le Professeur Marcel MOUQUIN

qui me fait l'honneur d'accepter de présider cette Thèse,

qu'il trouve ici l'expression de mon respectueux dévouement.

A mon maître,

Monsieur le Docteur Alphonse ABAZA

qui m'a aidé de ses précieux conseils tout au long de mes études médicales,

qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes maîtres d'Internat,

Monsieur le Docteur Jacques RICHIER

(in memoriam)

Monsieur le Docteur Henry DIRIART

qui a su m'enseigner la pédiâtrie, ainsi que l'art de rassurer les familles,

qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude.

Monsieur le Docteur Jean BERTRAND

qui m'a donné l'exemple du respect de la nature et du bon sens en puériculture,

qu'il trouve ici mes remerciements et l'expression de mon sincère attachement.

A mes maîtres d'Externat,

Monsieur le Professeur Jean CATHALA

Monsieur le Professeur Robert MERGER

Monsieur le Docteur Paul PIALOUX

Monsieur le Docteur Antoine LAPORTE

Monsieur le Docteur Marcel MORIN

Monsieur le Docteur Pierre PETIT

Monsieur le Docteur Alain MOUCHET

A Monsieur le Professeur Camille LIAN

qui a bien voulu m'assister de ses conseils et autoriser l'emploi du JB 516 dans son Service,

qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes parents,

en gage de mes sentiments affectueux.

A ma femme.

EXPERIENCES AVEC UN NOUVEL INHIBITEUR DE LA MONOAMINE OXYDASE DANS LE TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE ET DE L'HYPERTENSION PERMANENTE

Introduction. -

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (M.A.O.) sont une acquisition récente de la pharmacologie. Il s'agit de substances dont certaines vertus thérapeutiques sont étroitement liées à leur pouvoir inhibiteur de la M.A.O. - La première en date fut l'iprôniazide, étudiée d'abord pour son action stimulante sur le système nerveux central. Ce fut Cesarmann qui montra son intérêt en cardiologie, dans le traitement des angines de poitrine.

L'iproniazide ne fut pas toujours bien supporté par les malades, ce qui limita son emploi, et les chercheurs se sont attachés à faire la synthèse d'inhibiteurs de la M.A.O. de plus en plus puissants et exposant à un minimum d'effets nocifs. Parmi ceux-ci le J.B. 516 (Catron, Lakeside Lab. U.S.A. ou Cavodil, Benger Lab. Grande-Bretagne) est un des plus actifs.

Sa marge thérapeutique paraît très large.

Ses indications en psychiatrie sont celles de l'iproniazide.

Dans le traitement de l'angine de poitrine, son efficacité est semblable à celle de l'iproniazide, et il se montre doué d'un pouvoir hypotenseur plus progressif et plus marqué.

Il fut trouvé par H. BIEL qui a fait la synthèse de plusieurs centaines de composés, en substituant un radical hydrazine au radical " amine " des monoamines sympathomimétiques. Il a ainsi créé un groupe de substances douées de propriétés stimulantes du système nerveux central, qui présentent sur les amines sympathomimétiques les avantages suivants :

- Elles inhibent la M.A.O. qui détruit les amines sympathomimétiques (adrénaline, noradrénaline etc...) au fur et à mesure de leur formation.

- La stimulation centrale qu'elles provoquent n'est pas suivie d'une dépression comme on l'observe après les amines sympathomimétiques.

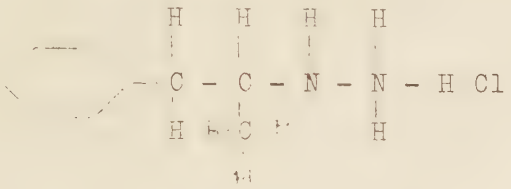
- Elles tendent à abaisser la tension artérielle alors que les amines sympathomimétiques l'élèvent.

- Elles accroissent l'appétit.

- Elles sont métabolisées très lentement dans l'organisme.

.../..

L'inhibiteur de la M.A.O. le plus efficace de ce groupe : le J.B. 516 a été synthétisé à partir de la Phényl-2-propanone et de la méthanol-hydrazine. C'est le chlorhydrate de la B phenyl isopropylhydrazine (Hydrazine correspondant à l'amphétamine)



très soluble dans l'eau, de poids moléculaire 186,7 sa température de fusion est entre 122° et 124°.

Rappel Physiologique. -

La monoamine oxydase (M.A.O.) détruit les monoamines par oxydation. Largement répandue dans l'organisme, elle se trouve en abondance dans les régions dans lesquelles le taux des monoamines est le plus élevé. (Erspamer - Udenfried).

Les principales monoamines sont l'adrénaline, la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine, la tyramine et la tryptamine.

Les monoamines se comportent comme des médiateurs chimiques ou neurohormones, substances présentes sous une forme inactive sur le lieu où elles doivent agir ; elles sont rendues actives sous l'influence d'un stimulant électif ; elles sont ensuite inactivées par un enzyme qui limite généralement leur durée d'action à un bref instant. Cet enzyme est ici la M.A.O. dont la distribution dans l'organisme est calquée sur la distribution des monoamines. (Ce dispositif paraît identique à celui de l'acétylcholine et de la cholinestérase, dont la connaissance a éclairé une partie de la physiologie du système nerveux central et du système nerveux autonome) (Spector- Parkhurst)

L'inhibition de la M.A.O. se traduit in vitro par l'accumulation de monoamines dans la préparation.

L'action cardiovasculaire de ces amines est sympathomimétique. Elles sont cardiotoniques et vasopressives. Goldberg et Sjoerdsma ont montré que le J.B. 516 potentialise l'action de la dopamine, de la tryptamine et de la tyramine, mais n'augmente pas l'action de la noradrénaline, et diminue même celle de la serotonine.

Une propriété particulièrement importante du J.B. 516 est sa faible toxicité hépatique. Horita a montré, dans une série d'études chez le lapin, que l'action du J.B. 516 est de 10 à 50 fois plus puissante que l'iproniazide, et que, in vivo, l'inhibition de la M.A.O. est rapide et complète dans le cerveau avec une dose qui inhibe à peine la M.A.O. hépatique. Avec l'iproniazide au contraire, l'inhibition hépatique précède celle au niveau du cerveau.

.../..

Le J.B. 516 pénètrerait plus facilement dans le cerveau que dans le foie, ce qui expliquerait son action cérébrale élective in vivo, alors qu'in vitro il n'y a qu'une faible différence entre l'inhibition de la M.A.O. dans les deux parenchymes.

Au terme de ces notions de biochimie et de physiologie, nous voudrions faire quelques remarques.

L'étude du J.B. 516 a été limitée par la plupart des auteurs à son pouvoir inhibiteur de la M.A.O.

a) Il est cependant possible qu'une partie de ses actions pharmacodynamiques soit dûe, ou bien au radical hydrazine, radical encore peu exploré en pharmacologie, ou bien au radical amphétamine, dont la formule est très voisine (substitution de Cl NH^2 NH - à NH^2-) et qui est doué d'actions sympathomimétiques.

b) L'action d'inhibition de la M.A.O. elle-même a été étudiée surtout dans sa protection des 6 amines citées plus haut, mais il est vraisemblable qu'elle provoque des modifications métaboliques plus profondes et plus étendues. Notons ici qu'un acide aminé, normalement présent dans l'organisme, peut acquérir une activité nouvelle en présence d'un désordre métabolique approprié, tel est le cas du 5 Hydroxytryptophane par exemple. Horita a montré que cet acide aminé, injecté aulapin, ne produit pas d'hyperthermie - chez un lapin au contraire, dont la M.A.O. est inhibée, il se produit une élévation thermique.

c) Le J.B. 516 modifie enfin l'action de certains médicaments lorsqu'ils sont administrés simultanément. Leur liste est à l'étude. Von E. Arrigoni, Martelli et M. Kramer ont étudié la potentialisation des barbituriques, dûe probablement à l'inhibition de la détoxication hépato-rénale.

Il faut insister d'autre part sur l'accentuation de l'hypotension orthostatique des nitrites.

Mais à côté de ces potentialisations, il est intéressant de noter l'inversion de l'effet sédatif des alcaloïdes du Rauwolfia. La réserpine, qui exerce une action sédative chez la plupart des sujets, devient en effet un stimulant du système nerveux central lorsqu'elle est précédée par l'administration d'un inhibiteur de la M.A.O. (Chessin).

A. - EXPERIENCES CLINIQUES PUBLIEES

I. - Publications sur le traitement de l'angine de poitrine par le J.B. 516

1°) U.S.A. - Kennamer et Prinzmetal rapportent 31 observations de malades avec un long passé coronarien, souffrant de crises sévères et fréquentes d'allure typiquement angineuse. Tous d'un niveau intellectuel élevé, mais anxieux et déprimés.

Le traitement a été ambulatoire, comportant une vie calme, la prise de nitrites en cas de crise, des sédatifs, et surtout 6 mg. par jour de J.B. 516 en deux prises de 3 mg. - une au réveil, une à 15 h.

Le degré d'amélioration est estimé de la façon suivante :

Bon : disparition des crises, permettant l'arrêt des nitrites, pour une période de 1 à 9 mois: 12 cas

Modéré : diminution des crises : 11 cas

Nul : 8 cas dont 3 ont fait un infarctus du myocarde au cours du traitement.

Le psychisme a été favorablement influencé chez tous les malades.

Il n'y a pas eu de double épreuve avec Placebo.

La tolérance a été bonne, cependant on a noté :

- l'hypotention orthostatique avec vertiges 5 fois
- l'insomnie : 4 fois
- des palpitations : 2 fois
- un rash cutané : 2 fois

2°) Argentine - P. Cossio et V. Pécorini, ont traité 22 angineux typiques par le J.B. 516.

Les douleurs dûes à l'ischémie myocardique ont disparu chez 7 malades,

ont diminué de fréquence chez 8 malades,

n'ont pas été influencées chez 5 malades,

2 malades ont été perdus de vue.

Le dosage du J.B. 516 a été de 2 x 12 mg. par jour pendant 5 jours. La dose quotidienne d'entretien a été ensuite, soit de 12 mg. soit de 6 mg., soit de 3 mg. selon les résultats obtenus.

.../..

Diagnostic	Temps d'évolution	Electro cardiogramme	Tension artérielle	P I H (J.B. 516)		
				Angine de poitrine	Dose journalière	nombre de jours
I M A P	1 an	R +	230/120	I	24 12	5 10
I M A P	10 ans	R +	170/100	II	24 12 3 12	5 10 15 15
A P	4 ans	E +	125/80	II	24 12 6 3 24	5 10 15 15 10
I M A P	8 ans	R +	120/80	I	24 12	5 10
A P	8 ans	R +	140/10[illegible]	I	18 12 6	5 10 10
I M A P	12 ans	R +	160/90	I	24 30	15 15
A P	5 ans	R +	150/90	I	24 12 6 3	5 ?
A P	5 ans	E +	140/75	I	24 12	5 10
I M A P	2 ans	R +	180/100	II	24 12	5 10
I M A P	5 ans	R +	115/80	I	24 12	5 10
A P	2 ans	R +	210/90	I	3 24 12	7 5 6
A P	3 ans	E +	170/90	I	24 12	5 10
A P	5 ans	E +	150/100	II	12 24 6	7 14 30
A P	10 ans	R +	130/80	II	12	45

Tolérance	Tension artérielle en mm Hg	Electro cardiogramme	Résultat
Bonne	230/120	Inchangé	Nul
Bonne Euphorie	140/100	Inchangé	Optimum Nul Optimum
Insomnie Bonne " "	110/70	Inchangé	Bon Nul " Bon
Bonne	120/80	Inchangé	Nul
Bonne	130/70	Inchangé	Optimum Bon
Bonne	140/90	Inchangé	Nul
Sensations étranges (palpitations)			?
Douleurs violentes et prolongées pendant 5 jours			?
Bonne	150/80	Inchangé	Optimum
			Nul
Bonne	210/100	Inchangé	Nul Bon "
Bonne	130/70	Inchangé	Nul "
Bonne	150/100	Inchangé	Bon " Nul
Bonne	130/70	Inchangé	Optimum

Diagnostic	Temps d'évolution	Electro-cardiogramme	Tension artérielle	P I H (J.B. 516)		
				Angine de poitrine	Dose journalière	Nomb jou
A P I M	3 ans	R +	135/80	II	24 12 3	5 10 15
I M A P	10 ans	R +	160/100	I	24 12 6 3	5 10 15 15
I M A P	7 ans	R +	180/110	II	24 12 3	5 10 45
I M A P	2 ans	R +	135/90	II	24 12 3 6	5 15 15 15
I M A P	13 ans	R +	125/80	I II	24 12 24	5 10 30
I M A P	5 ans	E +	160/80	I II	24 12 3	5 10 30
I M A P	2 ans	E +	150/80	I	24 12 3	5 10 45
I M A P	5 ans	R +	160/100		24 12 12	5 10 30

A P : angine de poitrine

I M : infarctus du myocarde

R + : image de lésion ancienne

E + : image de lésion en évolution

Les doses de P I H J.B. 516 sont exprimées en milligramme
Selon la gravité, l'A P se classe en :
degré I : douleurs d'efforts épisodiques
II douleurs au moindre effort, voire spontanées au
III : paroxysmes douloureux spontanés et répétés.

Tolérance	Tension artérielle	Electro-cardiogramme	Résultat
Constipation " Bonne	160/90 140/80	Inchangé	Bon " Nul
Bonne	150/80	Inchangé	Optimum
Bonne	150/80	Inchangé	Optimum
Bonne	150/90	Inchangé	Bon
Bonne	105/70	Inchangé	Bon Nul Bon
Bonne	140/80	Inchangé	Bon " Nul
Bonne	105/75	Inchangé	Optimum
Bonne	160/100	Inchangé	Bon

Comme effets secondaires il y a eu une insomnie et 2 fois de la constipation.

Voir Tableau récapitulatif

3°) Grande Bretagne. - I. Mac Kinnon, D.E. Anderson, G. Howitt sélectionnent 27 malades souffrant depuis plus de 6 mois d'angines d'effort typiques.

Le traitement est conduit avec une très grande prudence pour ne pas risquer de fausser les résultats.

Les malades reçoivent 2 comprimés par jour.

Ces comprimés sont soit du J.B. 516 - dosés à 6 mg.
soit du lactose - d'allure identique.

Le malade ignorant la nature du comprimé donné.

Le délai d'apparition de l'effet varie de 1 à 3 semaines.

Les résultats sont évalués comme suit :

Améliorations obtenues :

avec le J.B. 516, seul,	11 cas	= 41 %
avec le lactose seul	1 cas	= 4 %
Aussi bien avec le J.B. 516 (qu'avec le lactose)	12 cas	= 44 %
Pas d'amélioration	3 cas	= 11 %

Parmi les 12 malades améliorés aussi bien par le J.B. 516 que par le placebo, 6 avaient reçu le J.B. 516 d'abord - 6 d'abord le placebo.

Le succès du traitement est 2 fois plus fréquent avec le J.B. 516 qu'avec le placebo.

La tolérance a été bonne - pas d'effet secondaire gênant.

Discussion -

Des 3 publications précédentes il ressort que le J.B. 516 permet dans un pourcentage appréciable de cas, de prévenir la douleur angineuse, ou d'en réduire la fréquence.

Contrastant avec cet effet clinique favorable, les tracés électrocardiographiques sont identiques, avant, pendant et après le traitement. Aucune modification électrocardiographique n'a pu être rapportée à l'action du J.B. 516

.../..

II. - Publications sur le traitement de l'hypertension permanente par le J.B. 516.

U.S.A. - Gillespie, Terry et Sjoerdsma, ont traité 21 hypertendus chroniques par le J.B. 516.

9 malades furent hospitalisés pour une période de 12 à 50 jours, recevant 12,5 à 50 mg de J.B. 516 par jour. Leur tension artérielle fut prise 4 fois par jour, debout et couchés. Les tracés électrocardiographiques, les tests hépatiques et l'examen hématologique furent pratiqués avant et après traitement.

12 malades furent suivis en consultation externe, pendant 50 à 150 jours traités par le J.B. 516, seul ou associé à la Chlorothiazide. Tous étaient de grands hypertendus, 7 d'entre eux n'étaient améliorés que par les ganglioplégiques. L'action inhibitrice de la M.A.O. par le J.B. 516 fut testée par administration de 20 g. de sérotonine per os et par dosage de son produit d'oxydation (acide 5 hydroxy indoleacétique dans les urines des 8 heures suivant la prise de sérotonine.
La tension orthostatique fut abaissée chez 18 malades sur 21.

La tension artérielle prise couché ne fut abaissée que chez 6 malades.

L'effet hypotenseur, installé progressivement fut complet après 3 à 14 jours selon les cas et persista 24 heures après l'arrêt du traitement pour l'hypotension orthostatique, 7 à 15 jours pour l'hypotension déclive.

Il n'y a pas eu de modifications significatives du rythme cardiaque.

Il n'y eut pas d'effet parasympatholytique comme avec les ganglioplégiques. Pas d'excitation psychique gênante, pas d'insomnie. Mais dans 6 cas apparut une dyschromatopsie. Ces malades avaient reçu 18 à 24 mg. de J.B. 516 par jour pendant 3 à 23 semaines. Il n'y eut ni diminution de l'acuité visuelle, ni rétrécissement du champ visuel, ni altération du fond d'oeil. Le simple arrêt du traitement fit disparaître l'altération de la vision des couleurs, qui reparut chez l'un des 4 malades, chez lesquels le J.B. 516 fut repris après la disparition du trouble visuel.

La fonction hépatique fut atteinte une fois, avec un céphaline-test à 3 croix - un thymol test passé de 2 à 6 unités, des phosphatases alcalines passées de 2,8 à 5,4 unités B.L. au bout d'une semaine de traitement. Ces anomalies disparurent un mois après l'arrêt du J.B. 516.

Discussion -

Le J.B. 516 se montre doué d'un pouvoir hypotenseur assez régulier. L'hypotension est systolique et diastolique, elle s'installe progressivement et persiste pendant une durée variable après l'arrêt du traitement. Mais la baisse tensionnelle est surtout orthostatique. La tension

..../..

artérielle déclive est inconstamment et faiblement influencée.

Les courbes schématisant chez un même malade l'effet hypotenseur et l'inhibition de la M.A.O. sont parallèles 8 fois sur 9, ce qui plaide en faveur d'un lien entre ces deux actions du J.B. 516.

Enfin l'association de chlorothiazide de 1 g. par jour au J.B. 516 semble augmenter l'effet hypotenseur.

III. -Graenblatt et Kahn (U.S.A.) ont publié une étude clinique de la toxicité du J.B. 516.

L'étude de l'activité génitale montre qu'un traitement de 2 mois avec une dose quotidienne de 6,25 mg. de J.B. 516 n'altère ni la libido ni le sperme.

Le tonus vésical n'a pas varié chez 4 sujets prenant 100 mg. de J.B. 516 pendant 4 jours consécutifs.

Les stéroïdes corticaux, 17 cétostéroïdes et 17 hydroxystéroïdes ont été trouvés élevés chez 2 sujets traités pendant 4 semaines par 25 mg. par jour de J.B. 516.

Les protides sanguins n'ont pas varié chez 11 sujets traités par le J.B. 516 pendant 11 à 40 semaines.

La fonction rénale n'a pas été altérée chez 11 sujets soumis à des doses de 6 - 12 mg de J.B. 516, pendant 2 mois.

Les contrôles sanguins de 22 malades ayant 6,25 mg. de J.B. 516 pendant 6 à 35 semaines, ont montré une fois une baisse du taux des plaquettes - une fois une hypercoagulabilité.

La fonction thyroïdienne explorée par l'iodémie protéique a montré 2 fois un taux légèrement élevé (8 γ) sur 6 malades traités pendant 8 à 13 semaines.

La tolérance au glucose n'a pas été influencée par le J.B. 516 chez 6 sujets dont 1 diabétique, étudiés pendant 1 mois.

La fonction de la cellule hépatique a été étudiée chez 37 malades recevant 6,25 mg. par jour de J.B. 516 pendant 8 à 40 semaines. Il y eut un cas de jaunisse transitoire 12 jours après l'arrêt du traitement, et un cas d'ictère grave. Chez les autres malades, les tests n'ont pas été altérés. Les 2 cas d'ictère ont atteint des malades ayant un foie antérieurement lésé.

Discussion. -

Le J.B. 516 paraît être un médicament peu toxique aux doses thérapeutiques, sauf chez les insuffisants hépatiques. Cependant des effets

..../..

secondaires plus ou moins gênants ont été décrits:

- Constipation et insomnie - notées par Cossio.

- Obnubilation, sécheresse de la bouche, constipation, insomnie, et fatigue - notées par Mac Kinnon.

- Vertiges allant de pair avec une hypotension orthostatique, rash cutanés et insomnies - citées par Kennamer et Prinzmetal.

- Dyschromatopsie décrite par Gillespie.

De ces effets secondaires, seule la dyschromatopsie doit faire arrêter le traitement encore qu'elle soit réversible.

B. - ETUDE PERSONNELLE DE L'ACTION DU JB 516 DANS L'ANGINE DE POITRINE ET DANS L'HYPERTENSION PERMANENTE

Les malades qui ont fait l'objet de cette étude ont été recrutés dans les Hôpitaux suivants :

- Consultation de Cardiologie du Professeur LIAN à la Pitié
- Service du Docteur ISORNI à l'Hôpital de VERSAILLES
- Service du Docteur ABAZA à l'Hôpital de VILLENEUVE-SAINT-GEORGES
- Services des Docteurs BERTRAND, BRETON et DANEL à l'Hôpital de SAINT-GERMAIN-EN-LAYE.

1. - Angine de poitrine

Nous avons sélectionné 14 malades dont le diagnostic de maladie coronarienne était assuré par :

Les caractères de la douleur,
Son siège,
Ses irradiations,
Ses circonstances déclanchantes,
Sa durée et l'action des nitrites.

La plupart des malades avaient un long passé douloureux, émaillé d'un ou plusieurs accidents ischémiques majeurs qui avaient nécessité des hospitalisations antérieures et dont les séquelles étaient inscrites sur l'électrocardiogramme.

Nous avons réservé le traitement à des sujets ayant des crises angineuses fréquentes et qui n'étaient pas soulagés par les traitements sédatifs et les anticoagulants.

Le shéma thérapeutique a été le même pour tous les malades (sauf 3 chez lesquels des doses plus importantes ont été données).

Un comprimé à 3 mg de JB 516 le matin au réveil et
un comprimé à 15 heures pendant au moins 21 jours.

Nous avons cherché à éliminer toute autre médication, cependant. Les traitements anticoagulants ont été respectés. Les malades ont continué à prendre des nitrites au cours des crises (en évitant toutefois de les prendre debout, pour ne pas s'exposer à une hypotension orthostatique brutale). Enfin nous avons respecté les traitements sédatifs qui avaient été suivis très régulièrement depuis de longs mois, voulant éviter de rompre un certain équilibre ainsi établi.

Les malades ont été soumis à un examen préthérapeutique, comportant un électrocardiogramme et si possible, un bilan humoral, ils ont été revus chaque semaine et un nouveau bilan a été établi à la fin du traitement.

Pour l'appréciation des résultats nous avons demandé aux malades d'inscrire soigneusement le nombre de crises et la consommation de nitrites, et de noter également certaines circonstances fortuites pouvant influer sur le rythme des crises, tel les grandes émotions ou les efforts inhabituels.

Nous avons traité 14 malades :

10 hommes et 4 femmes
âgés de 51 à 80 ans
souffrant de crises coronariennes depuis 1½ à 17 ans
5 d'entre eux avaient fait un ou plusieurs infarctus du myocarde cliniquement patents et prouvés par l'électrocardiogramme.
chez 5 autres malades, l'électrocardiogramme montrait des séquelles de lésions ischémiques.
La tension artérielle a été comprise entre
12 et 26 de maxima
8 et 12 de minima.

L'effet sur la douleur a été :

Bon dans 6 cas : suppression complète des crises ou diminution spectaculaire du nombre de crises chez un malade atteint de crises incessantes.

Moyen dans 4 cas : diminution des crises, permettant au malade de mener une vie plus active.

Nul dans 4 cas.

L'effet sur la tension artérielle a été net 5 fois, avec une baisse de 20 à 60 mm de mercure sur la tension systolique orthostatique et une baisse de 20 à 30 mm de mercure sur le chiffre diastolique.

Le rythme cardiaque a été peu influencé.

Il n'y a pas eu de modifications des tracés électrocardiographiques.

La tolérance a été bonne 12 fois.

- Un malade s'est plaint de l'aggravation d'une constipation chronique.
- Une malade avait des vertiges, allant de pair avec une hypotension orthostatique, mais les vertiges ont diminué au cours du traitement et n'ont pas obligé à l'interrompre.

2 fois le médicament n'a pas été toléré et dut être arrêté.

Dans un cas pour vue trouble, redevenue normale dès l'arrêt en 48 heures.

Dans l'autre pour vertiges et fourmillements dans les jambes.

... / ...

O B S E R V A T I O N S

R.P. 56 ans ouvrier métallurgiste
en arrêt de travail depuis 6 ans.

Son passé coronarien est chargé, il a fait 2 infarctus du myocarde et a gardé un angor résiduel avec des crises si intenses et si fréquentes qu'il subit 2 interventions chirurgicales à visée antalgique : Résection du plexus periaortique et talcage du péricarde.

Actuellement persistent des douleurs fréquentes de deux types :

- Une douleur survenant à l'effort, rétrosternale, très intense, très prolongée (plus d'une heure) cédant de plus en plus mal aux nitrites,

- et une douleur thoracique plus vague, dyspnéisante, très angoissante, non liée à l'effort, de courte durée, mais très fréquente.

Le coeur est normal à l'auscultation.

La tension artérielle est à 15/8.

L'électrocardiogramme montre des séquelles de lésion ischémique postérieure.

La prise de JB 516 6 mg par jour en 2 fois ne modifie pas le rythme des crises, il n'y a aucune amélioration.

La tolérance du médicament est bonne, pas d'hypotension orthostatique.

Les épreuves hépatiques faites avant et après traitement sont semblables.

Cholestérol total : 1,90 et 2 g
Rapport $\frac{E}{T}$: 0,76 et 0,75
Thymol test : négatif et négatif.

Conclusion

Echec du traitement, médicament bien toléré.

M.A. 58 ans représentant de commerce
a fait la première crise angineuse il y a 11 ans.

Les douleurs sont mal systématisées, racontées avec un grand luxe de détails par ce malade d'origine slave, très anxieux, et mal à l'aise dans la langue française.

En 1952 il fait un infarctus postérieur typique.

Depuis ce moment les crises coronariennes sont fréquentes.

douleur revêt deux types :

Une douleur épigastrique, brève, non angoissante, liée à l'effort et cédant aux nitrites donnant une sensation de bien-être et des uctations.

Une douleur vague provoquée par les émotions, la vue de scènes pressionnantes à la télévision. Son siège est imprécis, mais elle est ès angoissante.

Avant le traitement, le malade signale que l'acte sexuel lui t impossible, car il redoute une douleur.

A l'examen il s'agit d'un sujet apparemment bien portant, corpulent.

Son coeur est normal à l'examen clinique, la tension artérielle est à 15/8.

L'électrocardiogramme montre des séquelles d'ischémie myocarque postérieure.

cholestérol est à 3,40 g
urée sanguine à 0,62 g
glycémie à 0,9[illegible] g
sérologie est négative .

Après 21 jours de traitement à raison de 2 fois 3 mg de JB 516 r jour, les crises sont aussi fréquentes mais le malade a mené une vie aucoup plus active et il demande à continuer le traitement. La tension térielle est à 14/8.

La tolérance a été bonne, mais la constipation chronique, dont uffrait le malade s'est aggravée.

nclusion

traitement a permis au malade de mener une vie plus active.

M. 64 ans ménagère

Souffre depuis 1956 de crises douloureuses rétrosternales, irdiant au bras gauche et survenant à l'effort.

Elle est hospitalisée deux fois pour infarctus du myocarde, en nvier 1957 et en mai 1958.

Actuellement, les crises angineuses surviennent soit à l'effor it la nuit, au repos, elle prend 1 à 3 pillules de Natirose par jour.

A l'examen il s'agit d'une femme paraissant fatiguée, essoufée, avec un léger oedème malléolaire.

auscultation du coeur est normale.
pouls est à 70.
tension artérielle à 22/12.

.../...

L'électrocardiogramme montre des séquelles d'infarctus anté-olatéral. Une première cure de JB 516 - 2 fois par jour 3 mg,

- donne une nette diminution des douleurs au bout de 5 jours
- elle monte mieux les escaliers, ne souffre plus la nuit.

a tension artérielle baisse à 19/8 et la malade se plaint de quelques ertiges.

3 semaines après l'arrêt de la première cure, les douleurs eprennent comme auparavant. La tension remonte à 21/11.

ne nouvelle cure de JB 516 est alors prescrite aux mêmes doses.

Les douleurs cèdent au 3e jour et la tension redescend à 18/0 en position debout en même temps que reparaissent les vertiges. En semaines elle a pris une seule pillule de Natiroso.

'électrocardiogramme après six semaines est inchangé.

onclusion

Bon effet du traitement sur la douleur angineuse, contrôlé ar la reprise des douleurs à la cessation, leur nouvelle disparition la reprise du traitement.

Bonne tolérance du médicament, excepté quelques vertiges peu ênants, liés à une hypotension orthostatique.

.R. 52 ans manoeuvre est arrêté dans son travail depuis 3 ans. Hospi-alisé en 1951 et 54 pour infarctus du myocarde, il souffre actuellement e douleurs angineuses typiques subintrantes. Le moindre effort les dé-lanche, il a fait 10 crises en venant à l'Hôpital, sur un parcours de 00 mètres. Sa dose quotidienne de nitrites est de 10 pillules en moyen-e.

l'examen il s'agit d'un homme obèse, aux traits tirés, au regard in-uiet.

e coeur est régulier, bien frappé. La tension est à 16/10.

'électrocardiogramme montre un bloc de branche gauche.

Après la première semaine de traitement par le JB 516, 2 com-rimés à 3 mg, par jour, l'effet est incertain.

près la deuxième semaine les crises sont devenues beaucoup moins fré-uentes, et à la troisième semaine le malade reprend plus qu'une pillule e nitrites tous les deux jours.

a tension artérielle est inchangée.
e tracé électrique est identique.
a tolérance du médicament est parfaite.

... / ...

nclusion

Amélioration frappante, d'installation progressive chez un ma-
de condamné à l'inactivité par des crises incessantes.

C. 66 ans cordonnier

uffre depuis l'âge de 45 ans.
fait plus de 10 crises par jour, douleurs rétrosternales survenant à
effort, cédant immédiatement à la Trinitrine, parfois simplement au
pos.

A l'examen, on ne trouve pas de signes d'insuffisance cardia-
e. Le coeur est régulier, avec un souffle systolique de base. Le pouls
t à 80, la tension artérielle à 24/10.

électrocardiogramme montre des signes d'ischémie.

Le JB 516 est entrepris - un comprimé à 3 mg - le matin et à
heures. Au 3e jour les crises diminuent de fréquence et le malade se
clare enchanté après la première semaine. Mais les crises reprennent
suite, sous traitement, leur rythme antérieur.

tension artérielle baisse à 22/10.
pouls est à 80.
électrocardiogramme est comparable au premier.

nclusion

Effet transitoire du médicament, avec légère baisse tension-
lle, bonne tolérance.

W. 63 ans commerçant est hospitalisé en avril 1958 pour algies précor-
ales.

Il souffre depuis l'âge de 38 ans, depuis 2 ans la douleur est
us intense, provoquée par l'effort et l'émotion, cédant en quelques
stants au repos.

Améliorées d'abord par le repos et les anticoagulants, les dou-
urs redeviennent subintrantes, nécessitant parfois la prise de plusieur
à 3) pillules de nitrites à la fois, jusqu'à 30 par jour.

A l'examen, il s'agit d'un homme bien constitué, légèrement
èse. Son coeur est régulier, bien frappé - le pouls est à 92 - la ten-
on à 15/8.

électrocardiogramme montre un tracé d'infarctus ancien.
prothrombine est à 93 %.
cholestérol à 2,93 g/l .

... / ...

Une exploration très poussée, à la recherche d'une épine irri-
ive reste sans succès. Il n'y a pas d'anomalies des vertèbres cervi-
es. La vésicule est normale. Le taux de fixation de l'iode radioactif
normal, il n'y a aucun foyer infectieux dentaire, ni des voies aé-
nnes supérieures.

Le JB 516 est prescrit à raison de 2 comprimés à 3 mg par jour,
10e jour la consommation des nitrites tombe de 30 à 5 pillules par
r. La marche redevient possible, mais au 20e jour le traitement doit
e interrompu car le malade se plaint d'avoir la vue trouble,

tension artérielle n'a pas varié,
tracé électrique est resté identique.

clusion

Très nette diminution des douleurs chez un malade en état de
anginoux, mais mauvaise tolérance du médicament, obligeant à suspen-
le traitement.

. 62 ans hospitalisé pendant deux mois à l'hôpital de VILLENEUVE-SAINT
RGES en 1956 pour infarctus myocardique antérieur, avec séjour au lit
6 semaines. Il a, d'autre part, une insuffisance mitrale consécutive à
rhumatisme articulaire aigu, dont il a été atteint en 1918. Il souffre
outre d'une spondylarthrite ankylosante apparue en 1943, avec atteinte
tébrale uniquement. En 1956, M.B. présente une T.A. de 16/8, un gros
ffle systoliqued'insuffisance mitrale de pointe, irradiant dans l'ais-
le gauche et un gros ventricule gauche hyperpulsatile, en E.C.G. mon-
nt des séquelles d'infarctus antéroseptal avec trous électriques en
V2 et V3. Pendant l'hiver 56-57, soit 6 mois après l'infarctus, il
mence à avoir des douleurs thoraciques en barre se produisant à la
che, à l'effort et en période de digestion. Il fait aussi une crise
edème pulmonaire subaigu. Les E.C.G. restent cependant stabilisés et
montrent pas de signes récents de poussé ischémique ou d'un nouvel in-
ctus. Le sujet est mis au traitement anticoagulant au long cours par
Pindione. Au cours des années 57-58, la situation reste à peu près la
e : sujet fatigué, présentant des crises douloureuses limitant la mar-
et des crises coronariennes plus intenses et de plus longue durée,
essitant un séjour de 3 semaines au lit à la fin de 1958. Au cours de
nnée 1959, la tolérance à l'effort et à la marche étant des plus limi-
, on essaie plusieurs médicaments nouveaux : la Trinitrine retard (ni-
glyn), dont la dose de 6 mg matin et soir ne semble pas influencer fa-
ablement les crises douloureuses et qui est mal supportée d'ailleurs,
voquant des maux de tête violents ; le produit belge appelé Recordil,
eu aucun effet favorable. Au début de 1960, la tolérance à la marche
enant réellement très réduite (le sujet souffrant au bout de 50 mètres
pouvant aller de la queue à la tête du train lorsqu'il arrive en gare
FONTAINEBLEAU), nousdécidons d'essayer le JB 516. Le sujet est mis en
nique pour surveillance et on lui fait prendre un comprimé de 6 mg de
516 le matin et à 15 heures. La dose de ce médicament est diminuée le
évrier 1960, de 12 à 9 mg (soit 6 mg le matin et 3 mg à 15 heures) ;

mais le malade augmente aussitôt la dose à nouveau, soit 12 mg à raison de 6 mg le matin, 3 au début de l'après-midi et 3 avant dîner. Le médicament lui facilite nettement les efforts ; il n'a plus de crises douloureuses en se levant, il marche la même distance, mais plus facilement et il considère que la douleur a diminué d'environ 30 %. Pendant les premiers 15 jours, entre le 6 et le 22 février 1960, le malade n'a besoin de consommer aucune Natirose. Cet effet sédatif du JB 516 ne s'accompagne pas d'hypotension artérielle, celle-ci étant de 15/7,5 couché et de 15/8 debout ; le pouls est de 68/mn couché et debout ; l'E.C.G. montre le même aspect de trou électrique en V1, V2 et V3, mais l'on constate une discrète amélioration dans les dérivations précordiales gauches ou l'amplitude de R augmente en V5 et V6. Les effets secondaires ont été : d'une part, une tendance à l'instabilité, aux vertiges, l'obligeant à s'agripper pour marcher et d'autre part, des phénomènes de fourmillements des jambes l'empêchant de dormir la nuit. M.B. essaye de suspendre la prise du médicament le 8 avril 1960.

En résumé, diminution de fréquence de la douleur angineuse, mais avec des effets secondaires importants gênant le malade et l'incitant à ne pas continuer le traitement.

M.L.L. 65 ans

Vu la première fois en octobre 1947 pour crises d'angor subintrantes, avec E.C.G. montrant une ischémie-lésion aiguë centrée sur V2 à V4. La crise a fini par se calmer et le sujet a passé 12 années en travaillant sans souffrir. En février 1959, il prend beaucoup de poids (atteignant 96 kg) et sa T.A. s'élève à 21/23. Il se remet alors à faire des crises coronariennes, dans la rue et à la maison ou la nuit, 3 à 4 par 24 heures, très douloureuses et surtout très longues, durant chaque fois 1 à 3 heures. La médication habituelle, y compris le traitement anticoagulant au Tromexane, ne semble pas avoir d'influence sur le nombre, l'intensité ou la durée des crises. Revu le 27/10/1959, pesant 79,5 kg pour une taille de 1,61 mètre et une T.A. de 21/12, avec un discret galop ; à la radioscopie, énorme coeur et un énorme pédicule vasculaire en cimier de casque, avec une aorte de 4 cm ; l'E.C.G. montre des séquelles d'infarctus postérieur avec une onde Q.V.F., une ischémie-lésion antéro-latérale et une hypertrophie auriculaire et ventriculaire gauches. Le sujet est hospitalisé à VILLENEUVE-SAINT-GEORGES du 31/10 au 4/12/1959 et mis au JB 516, en commençant par 3 mg le matin au réveil et à 15 heures. Cette dose, du 2 au 11 novembre 1959, ne diminue pas le nombre de crises d'angor, ni leur intensité ou leur durée, mais exerce une action hypotensive nette, la systolique tombant à environ 15-16 et la diastolique à 9-10. A partir du 12, la dose est augmentée à 9 mg et à partir du 18, à 12 mg. L'effet hypotenseur se précise, la T.A. tombant à 13/8 en position couchée ; il n'y a pas d'effet orthostatique important puisque la T.A. est à peu près la même en position couchée et debout. Le médicament est très bien supporté. A partir de cette date et à la dose de 12 mg par jour, se produit un changement intéressant dans les crises angineuses de ce malade : il a toujours 4 à 5 crises par jour, mais d'intensité considérablement diminuée et surtout de durée (1, 2 ou 3 minutes au maximum au lieu d'½ heure ou d'une heure comme auparavant).

'aspect cardio-vasculaire radiologique n'est pas très changé, non plus ue celui électrique du tracé. Le malade sort très satisfait le 2/12/59 l est revu plusieurs fois en consultation. La dose nécessaire de JB 516 e peut être abaissée que de 12 à 9 mg par jour et même, parfois, il est bligé de remonter temporairement à 12 mg. A cette dose, il n'a que 2 à crises par jour, chacune ne durant que 1 à 2 minutes ; le pouls est au nvirons de 90/mn couché et de 85/mn debout ; la T.A. est de l'ordre de 5-16 pour la systolique et de 9,5-10 pour la diastolique, en position ebout et elle tombe discrètement à 14,5/9,5 en position couchée.

onclusion

Effet satisfaisant du traitement à la fois sur la T.A., sans ffet orthostatique important, et sur l'angor, très nettement influencé ar le médicament. Un dosage plus fort a été nécessaire (12 mg par jour) t a été très bien supporté.

.J. 59 ans

A fait un infarctus antéroseptal en 1951. Garde un syndrôme ouloureux coronarien d'effort depuis cette date, caractérisé par le ait que la douleur thoracique constrictive survient rapidement, au out de 10 à 100 mètres de marche suivant la configuration du sol et la empérature extérieure ; mais le malade n'a pas besoin de prendre de rinitrine, la douleur se calmant dès qu'il s'arrête. Cependant, il a es crises en dehors de la marche, par exemple lorsqu'il s'assied sur on lit avant de se coucher ou vers le matin ; il doit alors prendre de a Trinitrine (3 dragées en moyenne par 24 heures). M.C. n'est pas hy- ertendu, ayant une T.A. de 12/8 ; il n'a pas d'artérite des membres in- érieurs et il est en état de compensation cardiaque. La radioscopie ontre un ventricule gauche un peu gros et surtout une aorte flexueuse t sombre, mesurant 3 cm de diamètre. A l'E.C.G., quelques extrasystoles entriculaires, un T.V.L. isoélectrique et un segment S.T. à origine égèrement surélevée en V1, V2 et V3.

Les vaso-dilatateurs coronariens habituels (esters nitrés, dé- ivés de la khelline, etc...) n'ont eu aucune action sur les douleurs. e 3/3/60, on met le malade à 6 mg par jour de JB 516 (3 mg à 8 heures t à 15 heures) : le sujet ne constate aucune différence dans le carac- ère, la durée et le nombre des crises. Aussi, le 31/3/60, le médicament st augmenté à 12 mg par jour (soit 6 mg à 8 heures et à 15 heures), ais il y a absence totale d'action sur les crises douloureuses et d'aug entation de tolérance à l'effort. Le médicament est bien supporté, sans ucun effet secondaire. Le pouls est à 80/mn (couché) et 92 (debout) ; a T.A. est de 11/7 (couché) et 12/8 (debout). Le 12/4/60, le malade dé- ide de cesser la prise du JB 516.

Observation considérée comme négative : absence d'action sur 'angor malgré l'augmentation des doses à 12 mg par jour.

... / ...

D.P. 52 ans

Ancien hypertendu à 20/12 - Souffre depuis 17 ans de crises angineuses fréquentes, se répétant 5 à 6 fois par jour, nécessitant la prise de ½ douzaine de dragées de Trinitrine par jour. Electrocardiogramme subnormal. Déjà traité par l'Iproniazide en 1958 avec un très bon résultat, en association avec un traitement anticoagulant au long cours. Le malade prend des doses d'attaque de l'ordre de 150 mg d'Iproniazide pendant 2 mois ; puis les doses sont diminuées progressivement jusqu'à 75 mg environ par jour et sont continuées pendant 6 mois environ. Le malade revient en octobre 1959 pour de nouvelles crises douloureuses coronariennes et une hypertension artérielle à 21/11. La réaugmentation des doses d'Iproniazide à 150 mg par jour se montre inefficace. Le médicament est interrompu et le malade est mis au JB 516 à raison de 3 mg le matin et 3 mg à 15 heures : l'effet est spectaculaire, le malade étant calmé au bout de 3 jours. La T.A. s'abaisse, au bout de quelques jours de traitement, à 16/9,5. Le sujet continue régulièrement la prise du médicament et le traitement anticoagulant qui sont parfaitement tolérés.

En résumé, bon résultat du JB 516 à la fois sur l'hypertension artérielle et sur les douleurs angineuses, chez un sujet devenu réfractaire à l'Iproniazide.

Q.A. 51 ans

Souffre de douleurs coronariennes d'effort depuis 18 mois et en même temps d'un ulcère du bulbe duodénal. Crises douloureuses violentes, durant ½ heure et se répétant 3 à 4 fois par jour. Traité par l'Iproniazide en novembre-décembre 1959 à la dose de 150 mg par jour : sédation remarquable des crises. Le sujet arrête le traitement pendant un mois et le syndrôme coronarien douloureux reparaît. La reprise de l'Iproniazide le clame moins bien que la 1ère fois. Le 7 mars 1960, il est mis à 6 mg par jour de JB 516 (3 mg le matin et à 15 heures) qui entraîne une sédation remarquable des douleurs en 3 jours environ. Sujet normotendu à 12/8, chiffres non influencés par le traitement. Absence d'effets secondaires.

En résumé, courte observation de bons effets du JB 516 sur la douleur angineuse, sans effets secondaires chez un sujet devenu réfractaire à l'Iproniazide.

F.F. 61 ans ménagère

Souffre depuis 1944 de douleurs épigastriques d'effort, irradiant à la machoire inférieure et cédant au repos.

Améliorée transitoirement par l'Iproniazide en février 1960 ses douleurs redeviennent aussi fréquentes qu'auparavant.

... / ...

auscultation montre un coeur régulier, pas de bruits anormaux.
tension artérielle est à 14/7. Le pouls à 80.

En mars 1960 elle prend 2 comprimés à 3 mg de JB 516 un le matin et un à 15 heures qui sont bien supportés.

Les douleurs ne diminuent ni d'intensité, ni de fréquence. La tension se maintient à 14/7.

nclusion

hec du traitement. Bonne tolérance.

A. 80 ans

Souffre depuis 12 ans de crises épigastriques à irradiation rachidie gauche interrompant la marche. Les crises sont pluri-quotidiennes.

A l'examen on trouve : un claquor du 2e bruit dédoublé et un uffle systolique de la pointe, un gros coeur à la radioscopie en rapport ec l'âge, à l'électrocardiogramme, un bloc complet droit et une image ischémie antérolatérale.

tension artérielle est à 26/12 à plusieurs examens.
JB 516 est donné à raison de 2 comprimés à 3 mg par jour.
effet sur la douleur est progressif et depuis la 3e semaine du traitement la malade peut marcher sans crises douloureuses.

tension artérielle est à 24/11, en déclin.
médicament est bien supporté.

nclusion

Effet progressif et très favorable du JB 516 sur la douleur. isse tensionnelle légère. Bonne tolérance.

M. 58 ans ménagère

Souffre depuis 4 ans de douleurs rétrosternales, irradiant à épaule droite, survenant à l'effort, non améliorés par des traitements datifs et la Khelline. Les nitrites calment la douleur mais elle en end beaucoup. A l'examen on perçoit un coeur régulier, avec éclat du bruit.

tension artérielle est à 16/8.
la radioscopie, l'aorte est large, opaque et désoudée.
électrocardiogramme montre un tracé d'ischémie avec S.T. sous dénivelé.

Le traitement par le JB 516 est entrepris. Un comprimé à 3 mg matin et un comprimé à 15 heures.

... / ...

Les crises ne diminuent pas de fréquence, la consommation de nitrites reste identique.

La tension artérielle demeure à 16/8.

Conclusion

Echec du traitement. Bonne tolérance du médicament.

Nom et Sexe	Age	Durée de la maladie	Type d'angine	Electrocardiogramme
R. P. h.	56 ans	6 ans	2 infarctus type II	séquelle isch. po
M. A. h.	58 ans	11 ans	1 infarctus type I	séquelle isch. po
L. M. f.	64 ans	4 ans	2 infarctus type II	séquelle infarctu antérolatéral
M. R. h.	52 ans	9 ans	2 infarctus type III	bloc de branche gauche
G. C. h.	66 ans	21 ans	type I	Décallage S T
B. W. h.	63 ans	2 ans	type III	Tracé infarct. po ancien
B. M. h.	62 ans	4 ans	1 infarctus type II	séquelle infarctu antérosept.
L. M. h.	65 ans	13 ans	Type II	séquelles inf. po
F. J. h.	59 ans	9 ans	Type II	décallage S T
D. P. h.	52 ans	17 ans	Type I	subnormal
Q. A. h.	51 ans	18 mois	Type I	-
F. F. f.	61 ans	16 ans	Type I	
B. A. f.	80 ans	12 ans	Type I	bloc droit comp
A M f.	58 ans	4 ans	Type II	ischémie post.

1°) Type d'angine de poitrine - I = crises douloureuses d'effo
II = crises douloureuses au rep
ou bien au moindre effort.
III = crises subintrantes ou éta
mal angineux.

sion A. nt trait.	Effet du J.B. 516	Tension A. après trait.	Tolérance Effets secondaires
5/8	Nul	15/8	R.A.S.
5/8	Amélioration	14/8	Constipation
2/12	Bon	18/10	vertiges
5/10	Bon	16/9	R. A. S.
4/10	Amélioration transitoire	22/10	R.A.S.
5/9	Bon	15/9	Vue trouble
5/8	Amélioration	16/8	Vertiges fourmillements
2/11	Amélioration	16/9	R.A.S.
2/8	Nul	11/7	R.A.S.
0/12	Bon	16/9	R.A.S.
2/8	Bon	12/8	R.A.S.
4/7	Nul	14/7	R.A.S.
5/12	Bon	24/11	R.A.S.
5/8	Nul	16/7	R.A.S.

2°) Effet

Bon = disparition des crises ou diminution importante de la fréquence.

Amélioration = diminution des crises

Nul = aucune diminution des crises.

- Hypertension permanente

us avons étudié

13 hypertensions permanentes 9 femmes et 4 hommes,
11 hypertensions d'étiologie imprécise chez des sujets de 50 à 81 ans hospitalisés pour des motifs variables ou bien vivant à l'hospice,
2 hypertensions d'origine rénale chez une fille de 16 ans et une femme de 36 ans.

ns tous les cas la tension artérielle était supérieure à 20/10.

Le traitement a été entrepris après une période de repos hospitalier d'au moins 8 jours, pendant lesquels la tension était mesurée us les jours.

Le shéma thérapeutique a été de 12 mg de JB 516 par jour, donen 2 prises de 1 comprimé à 6 mg, matin et soir. La durée minima du aitement a été de 21 jours.

us avons toujours fait un bilan préthérapeutique comportant :

Un examen clinique complet notant les chiffres tensionnels debout et couché et les pulsations debout et couché,
Un examen du fond d'oeil,
Un électrocardiogramme,
et un bilan humoral comportant si possible un dosage de l'urée sanguine et urinaire.
Un examen du culot urinaire,
Une exploration de la fonction hépatique par le dosage du cholestérol total et estérifié,
L'évaluation du taux prothrombine,
Une réaction de Mac Lagan, de Gros et de Hanger.

Pendant la durée du traitement, la tension artérielle et les lsations ont été notées tous les jours, dans les positions debout et uchée et les malades ont été interrogés sur les troubles éventuels que ovoquait le médicament.

Au terme de la 3e semaine du traitement un nouveau bilan a été abli, semblable au premier.

us avons noté :

7 fois un effet hypotenseur net plus marqué sur la tension thostatique que sur la tension déclive, plus marqué sur les chiffres stoliques que sur la tension diastolique, demandant un délai d'apparition allant de 3 à 16 jours, persistant 1 à 4 jours après arrêt du aitement.

2 fois l'effet hypotenseur a été transitoire.

4 fois le traitement n'a pas eu d'effet sur la tension artérielle.

rythme cardiaque n'a pas été altéré de façon significative.

Chez 3 malades les troubles fonctionnels accompagnant l'hypernsion ont régressé nettement.

ez 3 malades l'effet euphorisant a été remarquable.

s effets secondaires ont été :

Des vertiges chez 4 malades dont 2 coincidant avec une hypotension orthostatique, une fois ils ont précédé l'hypotension, cédant lorsque celle-ci fut confirmée.
De la constipation une fois.
Des éblouissements une fois.
Une insomnie.

us n'avons observé :

ni dyschromatopsie,
ni hépatite toxique,
ni rashs cutanés.

Les bilans humoraux n'ont jamais révélé le moindre signe de xicité rénale ou hépatique à la dose de 12 mg par jour de JB 516 penant 21 jours malgré l'âge avancé de certains des malades.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

fant C.G. née le 2 juillet 1944

Bien portante jusqu'au 29 septembre 1955, date à laquelle elle t hospitalisée pour crises convulsives généralisées.

A la suite de ces crises, on trouve une hypertension aux environs de 18-12.

L'urographie intraveineuse montre un rein droit fonctionnant s'injectant normalement tandis que le rein gauche est muet.

La montée de sondes urétérales ramène des urines à droite, is il ne s'écoule rien à gauche.

On pense alors à une hypertension due à une malformation rénaunilatérale et l'intervention est pratiquée au cours de laquelle on ouve un rein normal mais exsangue. Une néphrectomie est cependant praquée.

Par la suite, la tension artérielle remonte rapidement pour teindre 25-15.

L'enfant est alors montrée au Professeur ROYER qui pratique en 56 une aortographie qui montre un léger rétrécissement de l'aorte abminale et une sténose de l'origine de l'artère rénale droite.

... / ...

Le 1er février 1957 une anastomose artérielle spléno-rénale
ite est pratiquée par le Docteur AUVERT aux Enfants Malades ; malheu-
sement le 7 février une thrombose de l'anastomose se produit qui né-
site une réintervention pour supprimer l'anastomose.

Depuis ce moment, la tension artérielle reste aux environs de
12, avec quelques poussées à des chiffres plus élevés.

En janvier 1958 l'enfant a été hospitalisée pour une perte de
naissance, sans mouvements convulsifs, due vraisemblablement à un
sme artériel.

F.O. et l'E.C.G. étaient normaux à ce moment.

Elle est rehospitalisée en cours d'année pour céphalées tena-
, cédant aux injections intraveineuses de soluté de sulfate de magné-
à 15 %.

Depuis 8 mois elle souffre de douleurs épigastriques rebelles
antispasmodiques.

Reprise en observation en mars 1960, on refait un bilan.

Il s'agit d'une jeune fille bien constituée, plutôt corpulente
aissant en bonne santé.

tension artérielle est à 28/15 à plusieurs examens, debout et couchée.
pouls est très variable du fait de l'émotivité de l'enfant.
uscultation perçoit un claquement du 2e bruit et un souffle systolique
pointe.
radioscopie le coeur est à peine augmenté de volume.
lectrocardiogramme ne montre qu'un axe gauche, pas de signes de sur-
rge.
fond d'oeil reste normal, sauf l'existence d'une tache blanche supra-
illaire externe à droite, séquelle d'une hémorragie ancienne.
rée est à 0,26 g.
P.S.P. à 40 %.
oscillations prises aux 4 membres sont symétriques et ne montrent
de chute entre les membres supérieurs et les membres inférieurs.

Tous les hypotenseurs récents, dérivés des alcaloïdes du Rau-
fia n'ont eu aucun effet sur la tension artérielle.

Le 15 mars on commence le traitement par le JB 516 à raison de
omprimés à 6 mg par jour. Dès le 3e jour on enregistre une baisse de
tension orthostatique et l'enfant se plaint de vertiges au lever.

Au 10e jour du traitement la tension orthostatique est à 20/14,
tension déclive à 24/15. Les vertiges ont nettement diminués et ne
ent que quelques instants au lever. Une interruption brusque du trai-
ent au 20e jour entraîne une réascension rapide de la tension attei-
nt 28/15 au bout de 2 jours. En même temps l'enfant sombre dans une
se de dépression nerveuse avec mutisme et refus de la nourriture.

céphalées, qui avaient diminué, reprennent de plus belle.

traitement est repris après 4 jours d'interruption.

La tension orthostatique baisse à nouveau rapidement, tombant 22/14 en 2 jours.

Les vertiges reparaissent, intolérables au début, maintenant enfant au lit.

La céphalée persiste et ne cède qu'à l'adjonction d'Ergotami- au traitement.

Au 7e jour la tension orthostatique est à 19/13, la tension clive à 22/15. Les vertiges ont beaucoup diminué et l'enfant reprend e vie subnormale, s'occupant à de petits travaux dans le service. La pression nerveuse a complètement disparu et le psychisme de l'enfant vient à l'état antérieur.

nclusion

Hypertension néphrogène par rétrécissement de l'artère rénale r rein unique.

Effet hypotenseur marqué du JB 516 à 2 reprises, alors que les caloïdes du Rauwolfia sont inefficaces.

lérance moyenne du traitement. Vertiges initiaux pénibles.

M. 36 ans

Doit être opérée en 1952 pour ulcus duodénal, très hémorragi- e. Au cours du bilan préopératoire on découvre : une hypertension rte : 22/12 et une urée élevée (?). L'urographie intraveineuse montre e atrophie du rein gauche avec hypertrophie compensatrice du rein oit.

La division d'urines met en évidence un faible débit à gauche, pouvoir de concentration bas à droite.

Les épreuves de la fonction rénale globale sont très perturbées. conclut à l'abstention opératoire pour cause d'insuffisance rénale.

1955 on intervient, la main forcée, pour ulcus hémorragique.

En 1958 apparaissent des signes d'intolérance de l'hypertension, phalées, troubles visuels, bourdonnements d'oreille, qui cèdent au repos régime sans sel et aux alcaloïdes du Rauwolfia.

En décembre 1959 les mêmes troubles reparaissent avec par sur- oît une fatigue générale et un manque d'appétit. La tension artérielle à 19/13.

Électrocardiogramme montre un axe gauche et un tracé d'hypertrophie uche.

Le fond d'oeil est parsemé de taches hémorragiques, la papille normale, la tension rétinienne dépasse 100 mm de mercure.

... / ...

urée est à 1,04 g. Le culot urinaire est normal.

L'élimination de la Brome Sulfone Phtaléine est de 10 % à 15 nutes et de 5 % à 45 minutes.

fonction hépatique est normale.

exploration urologique montre un obstacle uretéral bas à gauche pa- issant inflammatoire, une dilatation pyélo urétérale à droite sans rticipation calicielle.

L'examen radiologique des reins fait apparaître une image de rte de substance à gauche qui pourrait être de nature tuberculeuse, ant donné les antécédants de pleurésie séro-fibrineuse post-primaire y a 17 ans.

En janvier 1960, on commence un traitement par le JB 516 : 4 mprimés à 3 mg par jour.

La tension artérielle descend progressivement en 8 jours, de /13 à 16/11 sans qu'il y ait de différence entre les tensions ortho- atique et déclive.

pouls reste régulier à 80.

Comme la malade prenait en même temps de la dihydroergotami- contre ses céphalées, on arrête celle-ci pour éliminer son rôle entuel sur la baisse tensionnelle.

La tension se maintient ensuite pendant un mois à 16/11 avec JB 516 seul, à 12 mg par jour.

tolérance du médicament a été parfaite.

nclusion

Effet hypotenseur net du JB 516, portant sur la tension or- ostatique et déclive chez une hypertendue de 36 ans atteinte de né- rite chronique secondaire à une affection urologique.

N. 70 ans

Hypertension ancienne stable et bien supportée à 20/8 couché et 22/10 bout - Le pouls est à 60.

Le coeur est normal à l'examen clinique et radioscopique.

L'électrocardiogramme montre un bas voltage et un arc gauche.

L'examen du fond d'oeil est rendu difficile par des antécédents de glaucome et de cataracte.

Le bilan humoral montre :
Un cholestérol à 2 g 60, fraction estérifiée 0,86 g.
avec un rapport à 0,33.

Une urée sanguine à 0,10 g.

Une concentration uréique urinaire à 6,06 g /1.

Les réactions de Mac Lagan,
Gros
et Hanger sont négatives

Le J.B. 516 est donné en comprimés de 6 mg. 2 par jour pendant 21 jours.

La tension artérielle, inchangée pendant 15 jours baisse dans la dernière maine à 18/8 en position debout et 17 1/2 / 8 couché. Le pouls reste à .

La malade se plaint au début de vertiges qui diminuent curieusement rsque baisse la tension.

Un nouveau bilan humoral à la fin des trois semaines de traitement ıtre :

Un cholestérol à 3,30 g. avec 1,35 g. pour la fraction estérifiée, un rapport à 0,41,

Une urée sanguine à 0,10 g.

Urée urinaire à 11,70 g. par litre.

Tests de Mac Lagan)
Gros (négatifs
Hanger)

nclusion - Effet hypotenseur retardé mais net, à la fois orthostatique et déclive.

Vertiges initiaux et transitoires non liés à l'effet hypotenseur.

.../..

B. 77 ans

Hypertendue de longue date, avec une tension stable à 24/11 couchée et /10 debout.

A l'examen, on note des signes d'insuffisance cardiaque, dyspnée effort, oedèmes malléolaires.

Le coeur est rapide mais régulier - le pouls à 104.

En radioscopie le ventricule gauche paraît très gros.

L'électrocardiogramme montre une prédominance gauche.

Quelques hémorragies au fond d'oeil.

Le bilan humoral comporte :

une urée sanguine à 0,86 - Van Slike à 22,6 %

cholestérol 2,26 g. avec un rapport $\frac{E}{T}$ à 0,75

Les tests hépatiques sont : Mac Lagan à 40 Unités-Vernes
Gros : une croix
Hanger : +++

Le traitement par le J.B. 516 est entrepris par erreur à la dose usuelle 12 mg. par jour.

L'effet sur la tension artérielle est favorable au 9ème jour - la tension thostatique tombe à 17/9 - la tension déclive à 23/13, le pouls reste à 0.

Mais le traitement est stoppé par prudence sur le vu des tests hépatiques i sont répétés aussitôt et se montrent comparables :

Mac Lagan : 40 U.
Gros : +
Hanger : +++

Cholestérol total : 2,10 g. estérifié : 1,14 g.

nclusion - Effet hypotenseur orthostatique chez une hypertendue atteinte de néphrite chronique et d'insuffisance cardiaque. Arrêt du traitement par prudence à cause d'une atteinte hépatique préexistante, et non aggravée par 9 jours de J.B. 516.

..../..

L.M. 79 ans

Hypertension stable depuis des années - Bien supportée - pas de signes d'insuffisance cardiaque - aucun trouble fonctionnel.

La tension artérielle est à 20/10 debout, et à 19/8 couchée.

L'électrocardiogramme est normal avec un bas voltage.

Au fond d'oeil on trouve une rétinite sénile, des vaisseaux scléreux, pas d'hémorragies, et des papilles normales.

Le bilan humoral fait apparaître :

une urée à 0,09 g. par litre de sang

l'urée urinaire étant à 10 g./l.

Le culot est normal

Le cholestérol est à 3,50 g.

Les tests de Gros et Hanger sont négatifs
Le Mac Lagan est à 17 U. Vernes.

Le traitement est mis en oeuvre avec 2 comprimés de J.B. 516 à 6 mg. par jour, pendant 21 jours.

Dès le deuxième jour la tension chute de 40 mm. de mercure, tant pour le chiffre orthostatique que déclive, et la malade se plaint de vertiges et d'insomnie.

La tension remonte ensuite au voisinage des valeurs précédentes, malgré le traitement et baisse à nouveau à partir du 10ème jour.

A la fin des 3 semaines elle est stabilisée autour de 14/8 debout et 15/9 couchée.

Le pouls reste à 70.

Les vertiges persistent au lever mais sont peu gênants car ils diminuent dans la journée.

Le bilan humoral en fin de traitement montre :

Une urée sanguine à 0,13 g.
Une urée urinaire à 13 g.
Un cholestérol à 2,48

Les 3 tests de fonction de la cellule hépatique sont négatifs.

Conclusion - Abaissement tensionnel orthostatique et déclive, surtout systolique, chez une hypertendue tolérant moyennement le J.B. 516 qui lui donne des vertiges et de l'insomnie.

..../..

T. G. - 69 ans, retraité.

Est connu comme hypertendu depuis 10 ans. Son chiffre habituel est de 22/12.

Il souffre de céphalées, de crampes, et cryesthésies

A l'auscultation on perçoit un clangor au foyer aortique - le pouls est à 86.

Au fond d'oeil on note une rétinite hypertensive.

L'électrocardiogramme donne un tracé de surcharge gauche.

L'urée est à 0,13 g.
Le Cholestérol à 1,80 g.
La prothrombine à 89 %

Les tests de fonction hépatique de Mac Lagan) Gros (sont négatifs. et Hanger)

2 comprimés par jour de J.B. 516, soit 12 mg. pendant 21 jours amènent en quelques jours une régression nette des troubles subjectifs, avec euphorie, et reprise d'une certaine activité. Le malade se remet à lire le journal.

La tension artérielle n'accuse de baisse franche que vers le 10ème jour, pour se stabiliser à 15/7 debout et 16/8 couché. Le pouls reste à 80.

Le médicament est bien toléré, et le nouveau bilan humoral donne :

Une urée à 0,30 g.
Un cholestérol à 2 g.
Les tests hépatiques : Mac Lagan) Gros (reviennent négatifs. et Henger)

Conclusion - Baisse retardée mais appréciable de la tension tant déclive qu'orthostatique avec cédation des troubles subjectifs. Bonne tolérance, effet euphorisant.

... /..

L. M. - 81 ans, confié à l'hospice par sa famille.

Est hypertendu depuis 40 ans, autour de 20/10,

Psychiquement très diminué - il n'a cependant pas de troubles neurologiques.

Le coeur est normal, le pouls à 90.

Les vaisseaux sont scléreux au fond d'oeil.

L'électrocardiogramme montre une surcharge gauche.

Le bilan humoral comporte :

Une urée sanguine à 0,32 g. °/oo

urée urinaire 12 g. °/oo

Un complet hépatique satisfaisant avec :
Cholestérol estérifié à 1,04 g.

Tests de Mac Lagan)
Gros (négatifs
Hanger)

Il prend 2 comprimés de J.B. 516 par jour pendant 21 jours.

La tension artérielle est inchangée, le pouls reste à 90, et le seul effet favorable est une certaine euphorie.

Le médicament est bien toléré et un nouveau bilan humoral montre :

Une urée sanguine à 0,10 g.
urée urinaire à 7,80 g.

Des tests de Mac Lagan)
Gros (négatifs.
Hanger)

Conclusion - Pas d'effet hypotenseur du J.B. 516, chez un hypertendu très ancien - Bonne tolérance et effet euphorisant.

.../..

W. N. - 81 ans, vit depuis 5 ans à l'hospice.

Sa tension est à 21/11 debout, à 20/10 couché.

Son pouls est à 80.

Son coeur est normal à l'auscultation.

L'électrocardiogramme est normal.

L'examen oculaire révèle une cataracte à gauche, et à droite une sclérose vasculaire du fond d'oeil.

Le bilan rénal montre une hématurie microscopique,

Une urée à 0,21 g. dans le sang

Une urée urinaire à 13,86 g.

Le cholestérol sanguin est à 1,84 avec 1,28 pour la fraction estérifiée et un rapport à 0,69.

Les réactions de Mac Lagan) sont négatives
Gros (

Le test de Hanger est évalué à 2 croix.

Il prend 2 comprimés à 6 mg. par jour de J.B.516 pendant 3 semaines, et l'on observe pendant 10 jours une baisse régulière de la tension, jusqu'à atteindre 17/9 debout et 17/10 couché. Le pouls reste à 80.

Le médicament est bien toléré et le malade a plus d'entrain.

Après le traitement :

L'urée est à 0,26 g. °/oo dans le sang

à 5,20 g. °/oo dansles urines, avec un débit de 2.200 cc. en 24 heures.

Le cholestérol est à 1,80 g. dont 1,25 g. de fraction estérifiée,

Les tests de Mac Lagan et Gros sont négatifs

Le test de Hanger ++

Conclusion - Effet hypotenseur très régulier et très net du J.B. 516

Bonne tolérance du médicament.

..../..

C. J. - 55 ans, cordonnier. Est hospitalisé pour une parésie du membre supérieur droit qui fait découvrir une tension à 25/12.

Sa tension est stable depuis 3 mois qu'il séjourne à l'hôpital, égale en position debout et couchée.

Sa parésie a régressé, mais il souffre de céphalées fréquentes, de mouches volantes.

Son coeur est rapide, bien frappé. Le pouls est à 100.

La tension rétinienne est à plus de 100.
Les vaisseaux sont scléreux au fond d'oeil, mais il n'y a pas d'hémorragies.

L'urée est à 0,25 g. dans le sang
à 0,92 g. °/oo dans l'urine avec un débit de 2.500 cc. en 24 h

Le culot est normal.

Le cholestérol sanguin est à 2,04 g.

Les tests de Mac Lagan)
Gros (sont négatifs
Hanger)

Le J.B. 516 - 2 comprimés à 6 mg. par jour pendant 21 jours - ne donne aucun résultat. La tension reste aux environs de 25/12 et s'élève même parfois à 27/13.

La tolérance du médicament est parfaite.

Après le traitement :

L'urée est à 0,22 g. °/oo dans le sang
à 5,6 g. °/oo dans l'urine avec un débit de 1.600 cc. en 24 heures.

Le cholestérol est à 2,16 g.

Les tests de Mac Lagan)
Gros (sont négatifs
Hanger)

Conclusion - Echec du traitement par le J.B. 516

.../..

G. E. - 79 ans

Est hypertendue depuis la ménopause et n'a pas varié de chiffre depuis des années, soit 25/12 couchée , 23/11 debout. Le pouls est à 80.

Elle n'a aucun signe d'insuffisance cardiaque - pas de troubles neurologiques.

L'électrocardiogramme est normal.

Au fond d'oeil les vaisseaux sont scléreux mais il n'y a ni oedème papillaire ni hémorragies.

L'urée est à 0,38 g. °/oo dans le sang - à 12,10 g. °/oo dans l'urine. Le culot est normal

La prothrombine est à 67 %.

Le cholesterol sanguin à 2,04 g.

Les tests de Mac Lagan)
Gros (sont négatifs
Hanger)

Elle prend 2 comprimés à 6 mg. de J.B. 516 par jour pendant 21 jours.

Après une baisse passagère de la tension dans la première semaine, atteignant 18/11 debout et 20/12 couchée, la tension remonte sous traitement aux chiffres antérieurs.

La malade se plaint de vertiges.

Après le traitement : l'urée sanguine est à 0,32 g °/oo
le cholestérol est à 1,52 g. avec 0,88 g. de fraction estérifiée et un rapport à 0,57.

Les tests de Mac Lagan, Gros et Hanger sont négatifs.

Conclusion - Effet hypotenseur passager dans une hypertension post ménopausique.

Le traitement occasionne des vertiges.

M. M. - 69 ans, est hypertendue depuis la ménopause.

Les chiffres sont très variables, entre 23 et 30 de maxima, mais elle n'en souffre aucunement, elle a 24/12 debout comme couchée.

L'électrocardiogramme est normal.

Au fond d'oeil les vaisseaux sont irréguliers - il y a une capillarose maculaire.

L'urée sanguine est à 0,08 g. °/oo

L'urée urinaire à 9,50 g. °/oo

Le cholestérol est à 2,02 g. °/oo

Les tests de Mac Lagan, Gros et Hanger sont négatifs.

/

Elle prend 2 comprimés à 6 mg. de J.B. 516 par jour pendant 21 jours.

La tension artérielle est invariablement à 24/12 debout et couchée. Le pouls est à 80 debout à 70 couchée.

Le seul effet du traitement est un certain degré d'euphorie. Il n'y a aucun signe d'intolérance.

Après le traitement :

L'urée est à 0,16 °/oo dans le sang - à 7,80 °/oo dans l'urine,
Le cholestérol est à 1,90 g.

Les tests Mac Lagan, Gros et Hanger sont négatifs.

Conclusion - Echec du traitement par le J.B. 516. - Pas d'action sur la tension artérielle, mais effet euphorisant.

L. S. - 49 ans - Sans profession, a fait de nombreux accidents neurologiques dûs à une hypertension ancienne assez instable.

En Septembre 1959, elle est opérée pour hématome intracérébral. Les suites opératoires sont bonnes, mais la tension artérielle reste élevée et tous les hypotenseurs sont essayés tour à tour car la malade souffre de céphalées et de vertiges.

En Decembre 59 la tension artérielle est à 19/12 debout, à 21/13 couchée.

Le coeur est normal à l'auscultation, mais en radioscopie le ventricul gauche est hypertrophié.

L'électrocardiogramme est à type de surcharge gauche.

L'examen du fond d'oeil révèle un oedème papillaire discret. Les deux champs visuels sont rétrécis.

L'urée sanguine est à 0,10 g. °/oo
Le cholestérol est à 1,80 g.
Les tests de Mac Lagan, Gros et Hanger sont négatifs.

Au cours des 3 semaines de traitement par 2 comprimés de J.B.516 à 6 m aucune modification tensionnelle n'est notée. Le pouls est invariable. Cependans les troubles subjectifs sont très améliorés.

Le médicament est parfaitement toléré et le bilan humoral après traitement montre :

Une urée à 0,15 g. °/oo
Un cholestérol à 2,20 g. °/oo
Les tests de Mac Lagan, Gros et Hanger sont négatifs.

Conclusion - Effet nul du J.B.516 sur la tension artérielle, mais grosse amélioration des troubles fonctionnels. - Bonne tolérance.

C.G. - 69 ans - Est hypertendue depuis 15 ans.

Elle souffre de céphalées - crampes - et doigts morts.

De nombreux traitements ont été essayés. Les alcaloïdes du rauwolfia donnaient de bons résultats mais avaient un effet sédatif trop marqué.

A l'examen il s'agit d'une femme obèse, sa tension est à 25/14 debout et à 24/13 1/2 couchée.

Son pouls est à 80 debout - à 70 couchée.

L'électrocardiogramme montre un axe gauche.

Au fond d'oeil il y a des exsudats blancâtres et des signes du croisement.

L'urée est à 0,80 g. °/oo dans le sang, à 11,70 g. °/oo dans l'urine.

Le cholestérol est à 4,48 g. °/oo.

Le J.B. 516 est pris pendant 21 jours à raison de 2 comprimés à 6 mg. par jour.

La tension descend au 3ème jour à 20/11 en position debout, à 22/11 couchée. - le pouls reste à 70.

La tolérance du médicament est médiocre, il occasionne des éblouissements et une constipation.

Conclusion - Baisse tensionnelle orthostatique et déclive chez une malade traitée depuis 15 ans pour une hypertension mal supportée. Le J.B. 516 est mal toléré. Eblouissements et constipation.

- ° -

Malade	Age	Sexe	Dosage	Durée du Trait.t	E.C.G.	F.O.	Tests hépatiq Avant	Apr
C.C.	16 ans	f.	12	20 j. 20 j.	N. -	N. -	N. -	N -
B.M.	36 ans	f.	12	56 j.	axe g. hypertrophié	exsudat hémorragie TAR > 100	Hanger + Gros - Mc L. -	ir &
C.M.	70 ans	f.	12	21 j.	axe vert. bas voltage	cataracte et glaucome	N.	N
C.B.	77 ans	f.	12	9 j.	prédominance gauche	hémorragie rétinienne bilatérale	Mc L. + Gros Hanger+	i
L.M.	79 ans	f.	12	21 j.	bas voltage	rétinite sénile	N.	N
T.G.	69 ans	h.	12	21 j.	surcharge g.	rétinite H T A	N.	N
L.M.	81 ans	h.	12	21 j.	surcharge g.	vieux scléreux	N.	N
W.M.	81 ans	h.	12	21 j.	N	cataracte g.	N.	N
C.J.	55 ans	h.	12	21 j.	axe gauche	TAR > 100	N.	N
G.E.	79 ans	f.	12	21 j.	N	vieux scléreux	N.	N
M.M.	69 ans	f.	12	21 j.	N	capillarose maculaire	N.	N
L.S.	49 ans	f.	12	21 j.	hypert. g.	oedème papillaire	N.	N
C.G.	69 ans	f.	12	21 j.	axe g.	exsudat s. de croist.	N.	N

bles subjectifs		Tension Artérielle - Pouls								Incidents	Effet
t	Après	Avant D	C	D	C	Après D	C	D			
es s	inchangé aggravés	28/15 28/15	id id	variable "		20/14 19/13	24/15 22/15			vertiges	+
gs	amélioration	19/13	id	80	id	16/11	id	80		N	+
.S.	-	22/10	20/8	70	60	18/8	17/8			vertiges transit.	+
		21/10	24/11	104		17/9	23/13	100		arrêt par prudence	+ -
té	-	20/10	19/8	70		14/8	15/9	70		vertiges insomnie	+
	amélioration euphorie	22/12	id	86		15/7	16/8	80		N	+
ie	euphorie	21/11	20/10	90	id	19/10	20/10 1/2	90		N	-
	id	21/11	20/10	80	id	17/9	17/10	80		N	+
ées	id.	25/12	id	100	id	inchangé				N	-
.	-	25/12	25/11	80	70	25/12	21/10			vertiges	+ -
ie	euphorie	24/12	id	90	60	24/12	id	80		N	-
ées	amélioration	19/12	21/13	70	80	19/12	20/13	70		N	-
	amélioration	25/14	24/13 5	80	70	20/10	22/11	70		constip. éblouissements	+

1°) Tension artérielle et pouls : D = debout C = couché

2°) Effet : + = baisse notable

± = baisse transitoire

- = sans effet

DISCUSSION

Notre étude confirme l'action antalgique du J.B. 516 dans l'angine de poitrine, ainsi que son action hypotensive.

Ces effets ont été très nets dans plus de la moitié des cas.

Nous avons appliqué un dosage faible par rapport à certains auteurs (Cossio) et il est possible que l'augmentation des doses permettrait d'accroître le nombre des succès du traitement.

L'augmentation des doses paraît comporter peu de risques car nos bilans humoraux montrent l'absence d'atteinte rénale ou hépatique avec 12 mg. de J.B. 516 par jour (nous n'avons donné que 6 mg. par jour dans les douleurs coronariennes).

Les troubles fonctionnels que nous avons pu observer ont régressé après arrêt du traitement.

L'association de Chlorothiazide, au J.B. 516 dans le traitement de l'hypertension est recommandé par Gillespie, mais Orvis et Tamagna ne voient aucun effet supplémentaire sur la tension. Nous ne l'avons pas utilisé.

Le mécanisme d'action du J.B. 516 est encore à l'étude.

Le pouvoir inhibiteur de la M.A.O. est prouvé expérimentalement (Horita) Il est également dosé en clinique selon les méthodes de Sjoerdsma, Gillespie et Udenfried, par l'élimination urinaire de l'acide hydroxyindoleacetique, ou plus récemment, par le taux urinaire de la tryptamine (Zaltzman). Gillespie a pu prouver ainsi le parallelisme qui existe entre l'action clinique et l'inhibition de la M.A.O. Mais le mécanisme intime reste discuté.

L'effet antalgique dans l'angor n'est pas dû à une action vasodilatatrice coronarienne directe du J.B. 516. Indirectement il pourrait cependant dilater les coronaires, augmenter le flux sanguin, et améliorer l'oxygénation du myocarde par élévation du taux de sérotonine (Crumpton). La noradrénaline normalement libérée au niveau des terminaisons cardiaques du sympathique possède la même action (Lochner) qui est renforcée par l'inhibition de la M.A.O.

La persistance des images d'ischémie après le traitement n'est pas en faveur de cette hypothèse. Cependant, Kennamer, précise que les mécanismes de la douleur d'une part, de l'altération du tracé électrique de l'autre, paraissent distincts.

Master pense à un mécanisme neurogène. Les profondes modifications du métabolisme des amines au niveau du cerveau, pourraient élever le seuil de la perception douloureuse. D'un autre côté le pouvoir ganglioplégique du J.B. 516 pourrait interrompre l'influx douloureux émanant du myocarde. On a invoqué comme preuve du mécanisme nerveux de l'action antalgique l'effet sédatif du J.B. 516 dans la douleur rhumatismale, mais il s'agit là sans doute d'un

.../..

utre mécanisme, tel une action métabolique sur le mésenchyme et les mastocytes Scherbel et Harrison).

Cossio rapporte la baisse tensionnelle à une diminution de la contracilité du myocarde, il observe également la disparition de certaines extrasystoes, ce qui plaide en faveur d'une diminution de l'excitabilité. Ainsi s'établiait une économie du travail myocardique et partant des dépenses en oxygène.

Cependant quel que soit le mode d'action du JB 516, il ne s'agit que 'une prévention de la douleur angineuse. La maladie coronarienne semble peu inluencée comme le montre la persistance des anomalies électrocardiographiques et a survenue d'accidents ischémiques majeurs sous traitement (3 cas de Kennamer). 'effet hypotenseur du JB 516 est de compréhension plus difficile encore.

L'expérimentation animale est ici de peu de secours. Goldberg obtient n effet hypertenseur chez le chien, dû probablement à l'action du radical que e JB 516 a en commun avec l'amphétamine.

L'absence de tachycardie compensatrice est en faveur d'un blocage ganlionnaire plutôt que d'un blocage noradrénergique comme le provoque la régitine. ais l'action du JB 516 est plus progressive et plus durable que celle des ganlioplégiques usuels, de plus il ne provoque pas le cortège de signes parasympahicolytiques.

La part de l'élévation du taux sanguin de certaines monoamines dans le écanisme de l'hypotension est obscure. Ces amines sont plutôt vasopressives et notrope positives. Notons cependant que la réserpine connue comme hypotenseur, pcroît le taux de la sérotonine circulante, et qu'un tableau d'hypertension avec ypotension orthostatique peut être réalisé dans des affections tel le phéochrocytome ou le carcinome argentaffine du grêle, au cours desquels la noradrénalie et la sérotonine sont respectivement très élevées dans le sang. L'hypothèse de ossio, d'un travail économique du coeur, rendrait bien compte de la baisse de la ension systolique, mais ce mécanisme n'est sûrement pas seul en cause. Nous avons pas d'explication pour l'efficacité particulière du JB 516 dans l'hyperension néphrogène, mais le jeune âge des malades et la souplesse de leur système ortériel en est peut-être la raison.

Le mécanisme des effets secondaires que nous avons observé nous paraît simple.

Les vertiges ou éblouissements accompagnant une hypotension orthostatique.

La constipation serait un temoin d'un blocage ganglionnaire.

Quant à l'euphorie, l'excitation psychique et dans certains cas l'insomnie s résultent des modifications du métabolisme des amines cérébrales (Brodie).

Notons que ces effets ont fait l'objet de nombreuses publications des rchiâtres américains. (Agin, Kinross, Kline, Lemere, Perlstein, Pomeranze).

L'effet antirhumatismal a été étudié par Scherbel et Harrison.

... / ...

EXPERIENCES AVEC UN NOUVEL INHIBITEUR DE LA MONOAMINE OXYDASE DANS LE TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE ET DE L'HYPERTENSION PERMANENTE

La thérapeutique de l'angine de poitrine et de l'hypertension artérielle s'est récemment enrichie d'un groupe de substances agissant par un mécanisme nouveau. Elles inhibent la monoamine-oxydase (M.A.O.), enzyme doué d'une grande activité physiologique.

Nous avons étudié les effets cliniques du J.B. 516 qui présente certains avantages sur son precurseur, l'iproniazide.

Il agit plus vite, à doses moindres, et donne moins d'effets secondaires gênants. Surtout, il paraît dépourvu de toxicité pour le foie, aux doses thérapeutiques.

Son action antalgique dans l'angor égale celle de l'iproniazide - Son action hypotensive est plus progressive et plus régulière.

Nous avons traité 14 angines de poitrine et avons enregistré :

- 6 bons résultats - avec cessation des crises.
- 4 résultats moyens - avec diminution des crises.
- 4 échecs.

Chez 13 malades hypertendus - dont 2 hypertensions néphrogènes chez le jeune - nous avons noté :

- 7 bons résultats avec hypotension nette.

  La baisse a porté davantage sur la tension orthostatique et sur le chiffre systolique ; l'effet est moins sensible sur la tension déclive et sur le chiffre diastolique.

- 2 résultats moyens - avec baisse transitoire de la tension.
- 4 échecs.

Les 2 hypertensions rénales ont répondu particulièrement bien au traitement.

.../..

Dans les deux groupes de malades les effets secondaires n'ont obligé à interrompre le traitement qu'une fois, pour un trouble réversible de la vue.

Le mécanisme d'action est complexe - et assez imparfaitement connu :

A - Dans l'angor.

Le J.B. 516 n'agit pas comme vaso-dilatateur direct, mais l'inhibition de la M.A.O. peut entraîner une accumulation d'amines vasodilatatrices - qui, en augmentant le flux sanguin dans les coronaires, améliore l'oxygénation du myocarde.

L'action peut également être d'origine neurogène - soit par élévation du seuil de la perception centrale de la douleur, - soit par blocage ganglionnaire et interruption du cheminement de la douleur d'origine myocardique.

Enfin, il peut y avoir économie fonctionnelle, dûe à la diminution de l'excitabilité du myocarde et de sa contractilité, abaissant ainsi la consommation d'oxygène.

Quel que soit son mode d'action, l'effet du J.B. 516 est exclusivement antalgique - sans guérir la maladie coronarienne (comme le montre la persistance des altérations électrocardiographiques).

B - Dans l'hypertension artérielle.

Le mécanisme d'action est encore plus mal connu.

La lenteur d'installation et la durée de l'hypotension la distinguent de celle des ganglioplégiques.

L'absence de tachycardie compensatrice la distingue de l'hypotension par blocage de la noradrénaline produite par la Régitine.

L'inhibition de la M.A.O. devrait élever la tension en provoquant l'accumulation d'amines vasopressives normalement oxydées par la M.A.O. - Notons cependant que la réserpine, connue comme hypotenseur, élève également le taux de la Sérotonine.

Le lien entre l'action hypertensive et l'inhibition de la M.A.O. n'a pas reçu d'explication satisfaisante.

.../..

J.B. 516, L'inhibition enzymatique qui est la propriété principale du tique que pour l'étude du mécanisme biochimique de certains troubles pathologiques.

- o -

B I B L I O G R A P H I E

AGIN H.V.
Therapy with psychic energizers. Symposium on Pharmacologic Approach to the study of the mind
University of California, San Francisco, 25-27 janvier 1959

BIEL J.H.
The structure and activity Relationships of Monoamine Oxidase Inhibitors
Conference on Amine Oxidase Inhibitors
New York Academy of Sciences, novembre 1958 (20-22)

BIEL J.H. et coll.
Effect of 1-phenyl-2-hydrazinopropene : A potent monoamine oxidase (MAO) Inhibitor on brain levels of norepinephrine and serotonin
Journ. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 1519

BRODIE B.B. et coll.
On the mechanism of action of reserpine : effect of Reserpine on capacity of tissues to Bind Serotonin
Journ. Pharmacol. Exper. Therap., 1957, 119, 461

BOGDANSKI D.F. et UDENFRIEND S. -
Serotonin and Monoamine oxidase in brain
Journ. Pharmacol., 1956, 116, 7

BRODIE B.B. et SHORE P.A.
A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain
Amer. New York Acad. Sci., 1957, 66, 631

CRUMPTON C.W. et coll.
Serotonin and Dynamics of the Heart - Conference on amine oxidase inhibitors
New York Academy Sciences, 20-22 novembre 1958

ENDTE K.
Ein neuerweg in der Behandleing der angina pectoris
Wiener med. Wchnschr., 1959, 109, 792

ERSPAMER V.
Pharmacology of indole alkylamines
Pharmacol. Rev., 1954, 6, 425

GILLESPIE L. -
Metabolic Studies on certain amine oxidase inhibitors - Conférence on amine oxidase inhibitors
New York Acad. Sci., 20-22 novembre 1958

./...

GOLDBERG L.I.
The pharmacology of Iproniazid and other amine oxidase inhibitors
New York Academy Sci., 20-22 novembre 1958

GREENBLATT I.J. et KAHN H.
Metabolic studies on certain amine oxidase inhibitors. Conference on amine oxidase inhibitors
New York Acad. Sci., 20-22 novembre 1958

HORITA A.
The pharmacology of JB 516 (PIH). Conference on Amine oxidase Inhibitors
New York Acad. Sci., 20-22 novembre 1958

HORITA A.
Beta-phenylisopropylhydrazine, a potent and Long Acting Monoamine oxidase Inhibitors
Journ. Pharmacol. Exper. Therap., 1958, 122, 176

HORITA A.
Beta phenylisopropyl hydrazine, a monoamine oxidase inhibitor
Fed. Proc., 1958, 17, 379

HORITA A.
Pharmacology of monoamine oxydase inhibitors. Symposium on pharmacologic Approach to the study of the Mind
University of California, San Francisco, 25-27 janvier 1959

KENNAMER R. et PRINZMETAL M.
Treatment of angina pectoris with Catron (JB 516)
Amer. Journ. Cardiol., 1959, 3, 542

KLINE N.S.
Therapy with Psychic Energizers - Symposium on pharmacologic Approach to the study of the mind
University California, San Francisco, 25-27 janvier 1959

LEMERE F.
Preliminary Reports JB 516 and Iproniazid
Amer. Journ. Psychiat., 1958, 115, 554

MANN P.J.G. et QUASTEL J.H.
Benzedrine (beta-phenylisopropylamine) and brain metabolism
Biochem. Journ., 1940, 34, 414

MERCIER F. et coll.
Action énergétique et métabolique cardiaque de l'iproniazide (Marsilid)
Compt. rend. séances Soc. biol., 1958, 152, 1556

PAGE I.H.
Serotonin (5-hydroxytryptamine)
Physiol. Rev., 1954, 34, 563

./...

PERLSTEIN M.A.
The use of JB 516 in behavior problems and related Neurologic Disturbances in Children. Conference on amine oxidase inhibitors
New York Acad. Sci., 20-22 novembre 1958

POMERANZE J.
Experience with JB 516 (Catron) and other psychochemicals in clinical practice Conference on amine oxidase inhibitors
New York Acad. Sci., 20-22 novembre 1958

SCHERBEL A.L. et HARRISON J.W.
The effects of iproniazid and some other amine oxidase inhibitors in Rheumatoid arthritis. Conference on amine oxidase inhibitors
New York Acad. Sci., 20-22 novembre 1958

SJOERDSMA A. et coll.
Metabolism of 5-hydroxytryptamine (Serotonin) by monoamine oxidase
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1955, 89, 36

SJOERDSMA A. et coll.
A simple method for the measurement of monoamine oxidase inhibition in man
Lancet, 19 juillet 1958, 2, 159

SJOERDSMA A. et coll.
A method for measurement of monoamine oxidase inhibition in man and its clinical application . Conference on amine oxidase inhibitors
New York Acad. Sci., 10-22 novembre 1958

UDENFRIEND S. et coll.
Biochemical Findings Related to the Action of Serotonin
Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 602

WELSH J.H.
Serotonin as a possible neurohumoral agent
Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 618

WELTI J.J. et coll.
Traitement de l'angine de poitrine par l'iproniazide
Bull. mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 1955, 75, 268

TABLE DES MATIERES

Introduction 1

Rappel physiologique 2

Expériences cliniques publiées 4

I - Sur le traitement de l'angine de poitrine 4

1°) U. S. A., KENNAMER et PRINZMETAL 4

2°) Argentine, COSSIO et PECORINI 4

Tableau récapitulatif ..... 4 bis

3°) Grande Bretagne, Mac KINNON, ANDERSON et HOWITT 5

Discussion 5

I - Sur le traitement de l'hypertension 6

U. S. A., GILLESPIE, TERRY et SJOERDSMA 6

Discussion 6

I - Sur la toxicité du JB 516 en clinique 7

U. S. A., GREENBLATT et KAHN 7

Discussion 7

Etude personnelle 9

I - Angine de poitrine 9

. Méthode d'étude et matériel

. Observations 11

. Tableau récapitulatif ..... 20 bis

I - Hypertension permanente 21

. Méthode d'étude et matériel

. Observations 22

. Tableau récapitulatif ..... 35 bis

Discussion 36

Conclusion

Vu le Président de Thèse,
Professeur Marcel MOUQUIN

Vu le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris
Professeur Léon BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH